

11209
24/10



Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

INSULINOMA PANCREATICO DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

T E S I S

Para obtener el título de la Especialidad
de:

CIRUGIA GENERAL

P r e s e n t a

DR. SALVADOR CADENAS CEJA



México, D. F.

1989





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Págs.
I. ANTECEDENTES HISTORICOS	7
II. ANATOMIA Y FISIOLOGIA ENDOCRINA DEL PANCREAS	9
A. Irrigación Arterial	9
B. Drenaje Venoso	13
C. Drenaje Linfático	15
D. Fisiología	16
III. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	19
IV. CUADRO CLINICO	20
V. DIAGNOSTICO	22
A. Triada de Whipple	22
B. Estudios de Radioinmuno Análisis de Insulina ...	22
C. Prueba del Ayuno	23
D. Prueba de Estimulación con Tolbutamida	24
E. Prueba de Supresión del Péptido C	24
F. Prueba de Estimulación con Calcio	25
G. Nivel Circulante de Proinsulina	26
H. Relaciones Insulina/Glucosa y Proinsulina/Insulina	26
VI. LOCALIZACION DEL TUMOR	27
A. Ultrasonido (USG)	27
A.1. Preoperatoria	27
A.2. Ultrasonografía Transoperatoria	28
B. Tomografía Axial Computada (TAC)	28

	Págs.
C. Angiografía	29
D. Resonancia Magnética Nuclear	29
E. Muestreo Venoso Portal Transhepático	30
VII. ANATOMIA PATOLOGICA	31
VIII. TRATAMIENTO QUIRURGICO	33
A. Cuidados Preoperatorios	33
B. Control Bioquímico	34
C. Estrategia Quirúrgica	35
D. Técnica Excisional	37
E. Resección Pancreática a Ciegas	38
F. Insulinoma Maligno	38
G. Complicaciones	41
IX. PRONOSTICO Y MANEJO DE LA RECURRENCIA	42
A. Insulinoma Benigno	42
B. Insulinoma Maligno	42
C. Reoperación	44
X. INSULINOMA PANCREATICO, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO .	45
A. Objetivo	45
B. Material y Métodos	45
C. Localización	47
D. Morbimortalidad	48
E. Discusión	54
F. Conclusiones	56
XI. BIBLIOGRAFIA	57

I. ANTECEDENTES HISTORICOS.

Paul Langerhans describió la anatomía microscópica del páncreas en su tesis doctoral en 1869; en 1922 Banting y Best descubren la insulina; en 1902 Nicholls describe el primer adenoma del páncreas de los islotes de Langerhans. Harris introdujo el concepto de hiperinsulinismo y Wilder y colaboradores informaron por primera vez la asociación de hiperinsulinismo e hipoglucemia en pacientes con tumores metastásicos de las células beta de los islotes de Langerhans. Este tumor ocurrió en un cirujano de 40 años del sur de Dakota, fué referido a la Clínica Mayo para su evaluación, donde William J. Mayo realiza la exploración encontrando un tumor pancreático maligno con metástasis a los gánglios y al hígado.

En 1929 McClenahan y Norris describen el primer tumor insulino productor. La primera curación quirúrgica de un adenoma funcionante de las células de los islotes fué llevada a cabo por Roscoe Graham en Toronto en 1929. Este caso fué informado por Hawland y asociados; posteriormente otros dos casos fueron descritos; uno fué un adenoma y el otro un carcinoma. En 1935 Allen O. Whipple describe la triada diagnóstica para el insulinoma.

Warren, Le Compte y Legg en 1966 informaron que la frecuencia de tumores de los islotes en material de autopsia esta entre 0.5 y 1.5 por ciento. La mayoría de estos son no funcionantes y otros son muy pequeños para producir síntomas.

Desde 1926 hasta 1984 se han descrito cerca de 3000 casos de insulinomas y sólo del 4 al 10% de estos pacientes se rela

cionan con el Síndrome de MEN I y contrasta con el 30-40% de frecuencia de enfermedad paratiroidea y pituitaria en pacientes con este Síndrome.

II. ANATOMIA Y FISIOLOGIA ENDOCRINA DEL PANCREAS.

A. IRRIGACION ARTERIAL.

Las principales arterias del tronco celiaco que irrigan la cabeza del páncreas son ramas de la arteria Gastroduodenal -arterias pancreaticoduodenales anterosuperior y posterosuperior- y del sistema arterial mesentérico superior -las arterias pancreaticoduodenales anteroinferior y posteroinferior-. Los vasos anteriores se anastomosan uno con otro, así como los posteriores formando las arcadas arteriales en la superficie del páncreas se apoyan más en la superficie posterior y sólo una parte de la arcada anterior yace en la superficie anterior. La arcada anterior se forma por delante del borde derecho de la cabeza del páncreas aproximadamente a 1 cm. del surco de la porción descendente del duodeno y el páncreas, entra ahí para terminar en la tercera porción del duodeno y la arcada se completa en la superficie posterior del proceso uncinado. La arcada posterior es pequeña y se localiza hacia arriba, las ramas del dorso del páncreas, son las arterias pancreaticoduodenales posterosuperior y posteroinferior. La arcada posterior es corta pero amplia, las ramas duodenales son mayores que las de la arcada anterior. Una tercera arcada prepancreática, pequeña, formada transversalmente a través de la cabeza del páncreas.

La arteria gastroduodenal, rama de la arteria hepática común del tronco celiaco, se divide en arteria gastroepiploica derecha y en la arteria pancreaticoduodenal anterosuperior. La arteria pancreaticoduodenal anterosuperior en el 92.6% se origina en los primeros 2 cm. de la arteria gastroduodenal, a

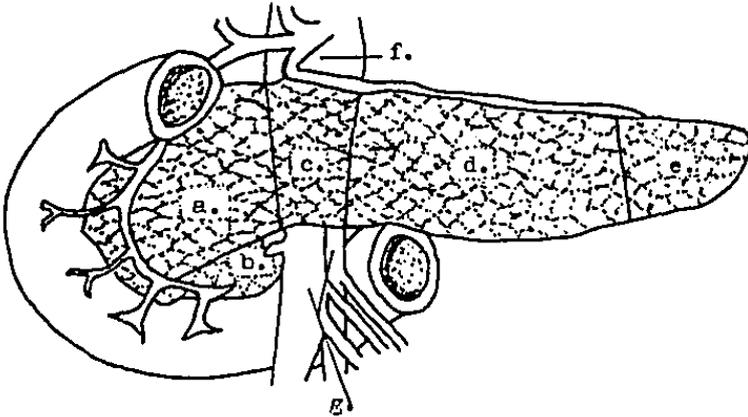
la izquierda o anterior del colédoco, lo cruza por detrás y dorsalmente entre el duodeno y la cabeza del páncreas. Las arterias pancreaticoduodenales inferiores anterior y posterior, se originan de la primera rama de la arteria mesentérica superior.

La arteria pancreática dorsal esta presente en el 90%, se origina en los primeros 2 cm. de la arteria esplénica (37%) o como cuarta rama del tronco celiaco (33%). Desciende por detrás del cuello del páncreas y dorsal a la vena esplénica, dividiéndose en el borde inferior en dos ramas, una derecha que corre a la derecha por el borde del proceso uncinado y a través de la cabeza del páncreas, para anastomosarse con la arteria pancreaticoduodenal anterosuperior, constituye la arcada prepancreática y otra izquierda la arteria pancreática inferior que corre a lo largo del borde inferior del páncreas hasta la cola, es la continuación de la rama izquierda de la arteria pancreática dorsal (84%).

La arteria esplénica da numerosas ramas (dos a seis) pancreáticas superiores que penetran a la glándula. La mayor de estas, la arteria pancreatica magna o pancreática mayor, entra al cuerpo de la glándula en la unión de la mitad con el tercio izquierdo. Ramas terminales se originan de derecha a izquierda detrás del conducto pancreático y se anastomosan en la glándula con las ramas pancreatico caudales de la arteria pancreática inferior y la arteria pancreática dorsal.

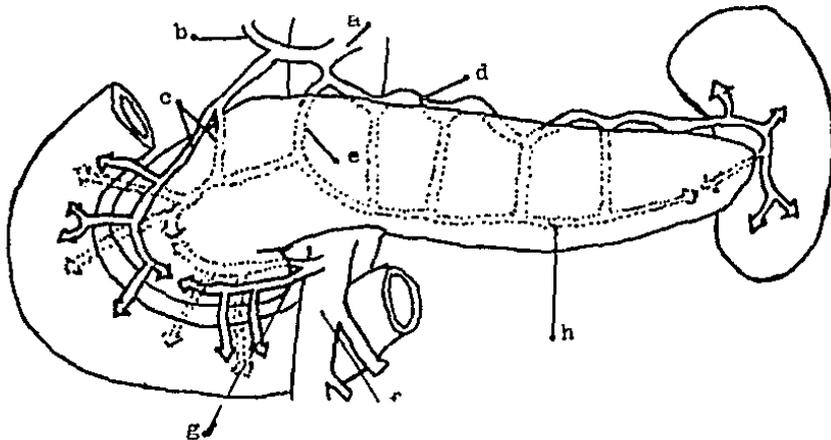
Las arterias pancreáticas caudales de la cola son ramas distales de la arteria esplénica, una es rama terminal y otra de la arteria gastroepiploica izquierda.

P A N C R E A S



- a. Cabeza
- b. Proceso Uncinado
- c. Cuello
- d. Cuerpo
- e. Cola
- f. Aorta
- g. Vena y Arteria Mesentérica Superior

IRRIGACION ARTERIAL



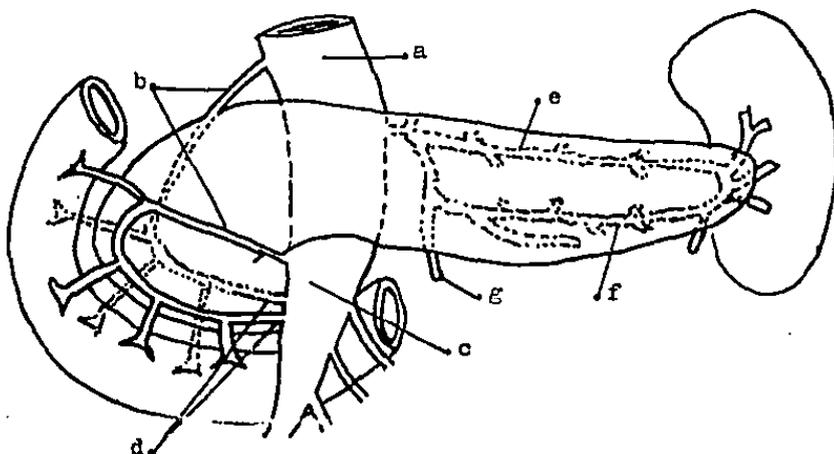
- a. Tronco Celiaco.
- b. Arteria Hepática.
- c. Arteria Pancreaticoduodenal anterior, posterior y superior.
- d. Arteria Esplénica.
- e. Arteria Pancreática Dorsal.
- f. Arteria Mesentérica Superior.
- g. Arteria Pancreaticoduodenal anterior, posterior inferior.
- h. Arteria Pancreática Transversa.

B. DRENAJE VENOSO.

Las venas del páncreas se corresponden con las arterias y son más superficiales. Las arcadas venosas anterior y posterior se relacionan con la cabeza del páncreas, terminan en dos venas pancreaticoduodenales superiores y dos pancreaticoduodenales inferiores. La vena pancreaticoduodenal anterosuperior se une con la vena gastroepiploica derecha pasa adherida al mesocolon transversal a la cabeza del páncreas y termina en la vena mesentérica superior. La vena pancreaticoduodenal posterosuperior drena directamente a la vena porta, pasa por detrás del colédoco paralelo o a la izquierda de la vena porta.

La vena pancreaticoduodenal inferior entra a la vena mesentérica superior a través de la vena yeyunal o directamente. Terminan por separado o con un tronco común. La vena pancreaticoduodenal anterior media drena a la vena mesentérica inferior. La vena pancreatica dorsal corresponde igual a la arteria, pasa por la superficie ventral del cuello del páncreas - la vena pancreática cervical desciende y termina en la vena mesentérica superior, para desaparecer en el cuello de la glándula. La vena pancreática inferior corresponde a la arteria del mismo nombre drena a la vena mesentérica superior o inferior. La vena gran pancreática y caudal drenan a la vena esplénica.

DRENAJE VENOSO



- a. Vena Porta.
- b. Vena Pancreaticoduodenal superior anterior y posterior.
- c. Vena Mesentérica Superior.
- d. Vena Pancreaticoduodenal inferior, anterior y posterior.
- e. Vena Esplénica.
- f. Vena Pancreatica Inferior.
- g. Vena Mesentérica Inferior.

G. DRENAJE LINFÁTICO.

El drenaje linfático del páncreas (especialmente la cola y el cuerpo) es a los nódulos pancreático lineal, tres o cuatro que se encuentran adelante de los vasos sanguíneos esplénicos. Uno o dos miembros de este grupo se encuentran en el ligamento gastroesplénico y drenan a los nódulos celiacos. Los nódulos pancreaticoduodenales esparcidos en las arcadas, drenan la porción de la cabeza, hacia abajo a los nódulos mesentéricos superiores y hacia arriba a los nódulos pilóricos (seis a ocho nódulos) adelante de la porción terminal de la arteria gastroduodenal. Los nódulos pilóricos eferentes ascienden a los nódulos hepáticos adelante de la arteria hepática común y llegan a los nódulos celiacos. Los canales linfáticos de la superficie posterior de la cabeza del páncreas comunican con los vasos linfáticos del colédoco y drenan a los nódulos hepáticos. Algunos canales linfáticos pasan directamente a los nódulos linfáticos mesentéricos superiores.

Los linfáticos del duodeno y la cabeza del páncreas están intimamente relacionados, se han notado adherencias del mesocolon transversal adelante de la cabeza del páncreas creando una vertiente natural de canales linfáticos hacia arriba con dirección a los nódulos celiacos y hacia abajo drenan a los nódulos mesentéricos superiores, alrededor de la arteria y la vena.

D. FISILOGIA.

La insulina está compuesta, por dos largas cadenas polipeptídicas, con una secuencia de aminoácidos específica unida entre sí por dos puentes disulfuro en las posiciones 7 y 20 - en la cadena A; y 7 y 19 en la cadena B. La cadena A contiene 21 aminoácidos y es ácida. La cadena B tiene 30 aminoácidos y es básica. Existe un puente disulfuro en el interior de la cadena A, que alcanza las posiciones 6 y 11.

La síntesis de insulina se inicia en los ribosomas situados sobre la superficie del retículo endoplásmico (RER), se origina como una cadena polipeptídica simple, la proinsulina, que contiene de 81-86 residuos, según las especies. Los aminoácidos están dispuestos en forma tal que inducen un repliegue espontáneo de la molécula la cual adopta una forma que facilita la formación de los puentes disulfuro característicos de la insulina. La conversión de proinsulina en insulina tiene lugar por una rotura proteolítica, que reduce el peso molecular de la proteína desde 9000 (proinsulina) a una fracción de 6000 (insulina) y una de 3000 (péptido C). Esta se realiza en el instante o poco después del transporte de la proinsulina - al Aparato de Golgi donde se empaqueta en el interior de los gránulos, estos contienen insulina y péptido C en cantidades equimolares, así como lípidos y en algunas especies monoaminas. La insulina forma un complejo con el Zinc y queda almacenada de esta forma.

La proinsulina no comprende más de un 2-5,4 del contenido total de materiales insulinoideos. El número de gránulos de la

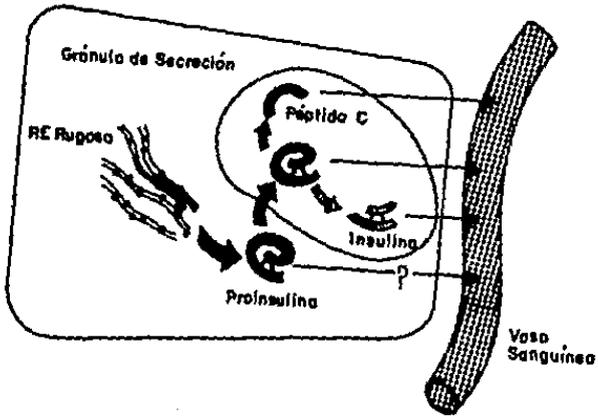
célula B constituye una buena indicación de la cantidad de in sulina presente; sin embargo no refleja la velocidad de sínte sis o liberación de insulina, sino simplemente el equilibrio existente entre ambos procesos en cualquier instante.

Esencialmente todos los tejidos del organismo son capaces de degradar la insulina y la degradación total en el hígado y riñón es de 80%.

En el insulinoma hay una falla en el almacenamiento del péptido C y la insulina en los gránulos de las células B y su subsecuente liberación en respuesta a la elevación del nivel de glucosa, los niveles de insulina se encuentran elevados a pesar de que los niveles de glucosa son normales o bajos. Normalmente la proinsulina se encuentra por abajo del 20 por ciento del total de la insulina inmunorreactiva en los pacien tes con insulinoma benigno y por arriba del 50 por ciento es indicativo de enfermedad maligna de las células de los islotes.

En el insulinoma las células contienen menos insulina - que lo normal, sugiriendo un defecto en la capacidad de alma cenamiento, éste defecto también revela una disminución en el número de gránulos en las células B de los islotes. El incremento de proinsulina es también la consecuencia en la disminu ción en el almacenamiento presentando una inversión en la re lación insulina/proinsulina.

CELULA β



III. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

El insulinoma aunque raro, es el tumor más común del páncreas endócrino. La frecuencia estimada es de 1 a 1.25 casos por millon de población al año, y con técnicas de radioinmuno análisis se espera un aumento en su detección. La relación - masculino/femenino es 2:1 en los niños es poco frecuente el desarrollo de adenomas y las neoplasias malignas son raras. La hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno en el niño está más frecuentemente asociada a la hiperplasia de células beta o nesidoblastosis (neoformación de células de los islotes a partir de los conductos pancreáticos).

El 20% de los pacientes son menores de 40 años al momento del diagnóstico de insulinoma, y aproximadamente el 40% se encuentran entre 40 y 60 años (rango 22 a 76 años, media 45 - años), las décadas de mayor frecuencia son la cuarta y la sexta. Los adenomas benignos corresponden al 90 por ciento de - los casos en los adultos y el carcinoma en el 10 por ciento.

La microadenomatosis o hiperplasia de células de los islotes es poco frecuente en el adulto. La presencia de diabetes mellitus en estos pacientes es del 3% siendo igual a la de la población general. En un 20-30 por ciento tienen historia familiar, y el Síndrome de MEN I se presenta en el 4-10 del total de los pacientes con insulinoma.

IV. CUADRO CLINICO.

En los pacientes con insulinomas hay un amplio espectro de síntomas relacionados con la secreción autónoma de insulina que produce hipoglucemia, que generalmente se presenta en ayunas, por lo común antes del desayuno o cuando se pasa por alto una comida y puede ser provocada por el ejercicio cuando se cataboliza la glucosa. Habitualmente está presente la triada diagnóstica de Whipple y consiste en síntomas neurológicos del hiperinsulinismo que aparecen después del ayuno completo, una glucemia menor de 40mg/dl que se alivian con la administración de glucosa oral o intravenosa.

Una disminución en la glucemia sanguínea por la mañana y después en la tarde produce una combinación de dos respuestas. La primera es secundaria a la disminución de la glucemia sanguínea y consiste en las manifestaciones cerebrales de la neuroglucopenia. El sistema nervioso central es casi enteramente dependiente de la glucosa para su metabolismo y por lo tanto aparece más comunmente involucrado este sistema orgánico. Las manifestaciones neurológicas son dolor de cabeza, visión borrosa, ansiedad, hambre, conducta inapropiada y confusión mental. Después puede presentar estupor, coma o convulsiones del lóbulo temporal, que resultan de la imposibilidad de las células nerviosas de procurarse del sustrato metabólico (glucosa), por lo que síntomas semejantes a un tumor cerebral también pueden formar parte del cuadro.

El segundo aspecto de éste síndrome refleja una relación compensatoria de las catecolaminas dentro del torrente circula

torio secundario a la neuroglucopenia y son el resultado de la sobreactividad adrenal, estos síntomas son: transpiración, temblor, palidez, palpitaciones y aprehensión. Estos son los síntomas que podrían ser erróneamente atribuidos a problemas psiquiátricos, la ingesta de alcohol y otras drogas. Los síntomas neurológicos explican el retardo en el diagnóstico que va de unos meses a varios años, algunos pacientes incluso reciben - fenitoina, fenobarbital u otras drogas que actúan directamente en el sistema nervioso central y otros; psicoterapia o terapia electroconvulsiva, antes de realizar un diagnóstico adecuado.

La liberación de catecolaminas también estimula la glucogenólisis, que tiende a aumentar el nivel de glucemia en forma compensadora y puede incluso terminar en forma espontánea el episodio. Los pacientes rápidamente aprenden que pueden mejorar o abortar los episodios comiendo con frecuencia, lo cual a menudo los lleva a la obesidad. Por otra parte, los episodios prolongados y repetidos de hipoglucemia, con pérdida de la conciencia, si no se tratan, pueden dar como resultado lesión cerebral irreversible.

V. DIAGNOSTICO.

A. TRIADA DE WHIPPLE.

En 1935 Allen O. Whipple describió la triada que lleva su nombre y consiste en primer lugar como consecuencia del hiperinsulinismo de síntomas neurológicos desencadenados durante períodos de ayuno o ejercicio. Segundo, estos pacientes - presentan glucemia de 40mg/100 ml o menos. Tercero, los síntomas desaparecen con la administración oral o intravenosa de glucosa.

B. ESTUDIOS DE RADIOINMUNO ANALISIS DE INSULINA.

El radioinmunoanálisis de insulina fue descrito por primera vez por Yalow y Berson en 1959 con lo cual permitió realizar el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia. En el ayuno los niveles de insulina inmunorreactiva (IRI) son normalmente bajos, en contraste con lo que ocurre en el 90 por ciento de los pacientes con insulinomas en quienes el nivel de insulina en el ayuno es de 15 a 20 mU/ml. Van Heerden y Edis de la Clínica Mayo sustentan que; un nivel plasmático de insulina mayor de 6 mU/ml en ayunas, en asociación con un nivel de glucosa - plasmática por debajo del rango normal (80 a 90 mg/100ml) confirma el diagnóstico hasta en un 98 por ciento de pacientes.

El diagnóstico se establece al descubrir una concentración de insulina circulante inadecuadamente elevada para la glucemia, en especial en momentos de hipoglucemia. Se pueden efectuar dos tipos de mediciones; durante el ayuno ó después de una prueba de estimulación y debe hacerse simultáneamente determinación

de glucosa y de insulina. La proporción de insulina-glucosa en personas normales siempre es menor de 0.4. Ejemplo, una concentración plasmática de insulina de 15 μ J/ml en un paciente con una glucemia de 75 mg/dl, origina una proporción de 0.2 o sea 15/75. En un individuo con insulinoma la proporción se acerca a la unidad o es mayor, lo que también es útil para efectuar el diagnóstico.

Determinaciones de Glucemia y de Insulina durante una Crisis

Se toman muestras de sangre para la medición simultánea de glucosa e insulina circulante durante cualquier acontecimiento neurológico agudo llámese -coma, convulsión u otro síntoma que pudiera atribuirse a hipoglucemia. Cuando existe insulinoma hay hipoglucemia intensa y un nivel anormalmente alto de insulina.

C. PRUEBA DEL AYUNO.

Es una de las pruebas más útiles para el diagnóstico de insulinoma, el sujeto debe estar en ayunas por 72 hrs hasta que aparecen síntomas de hipoglucemia. A las 12 hrs de ayuno una tercera parte de los pacientes con insulinoma presentan síntomas de hipoglucemia; en 24 hrs las dos terceras partes y en 48 hrs más del 95% de los mismos.

Cuando un individuo normal ayuna, disminuye en el plasma tanto la glucosa como la insulina, y la proporción insulina-glucosa se conserva baja y relativamente constante. En pacientes con insulinoma la glucemia disminuye pero la concentración de insulina circulante se conserva alta debido a que la secreción

de este péptido por el tumor es de naturaleza autónoma.

D. PRUEBA DE ESTIMULACION CON TOLBUTAMIDA POR VIA INTRAVENOSA.

Es una prueba muy útil y probablemente la más usada. Se administra un gramo de tolbutamida sodica por vía intravenosa en un período de 2 minutos. El nivel de glucosa sanguínea debe estar por encima de 50mg/100 ml para iniciar el procedimiento y se lleva a cabo un monitoreo cuidadoso de la glucemia durante la prueba para evitar riesgos relacionados con la hipoglucemia. Un estado persistente de hipoglucemia (glucosa menor de 50 mg/100 ml) e hiperinsulinismo (insulina plasmática mayor de 20 mU/ml) durante 120 a 180 minutos posteriores a la inyección de tolbutamida, sugiere la presencia de un origen anormal de insulina endógena. La hipoglucemia prolongada e hiperinsulinemia confirma el diagnóstico, la tercera hora del examen es más sensible que la primera.

E. PRUEBA DE SUPRESION DEL PEPTIDO C.

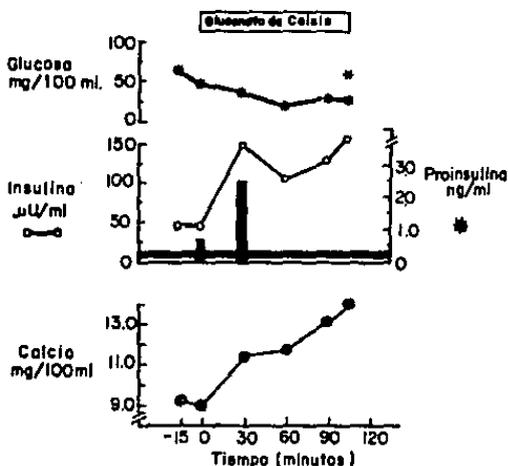
Es también útil en el diagnóstico de tumores de células de los islotes, consiste en realizar una perfusión de insulina comercial endovenosa en el paciente para inducir hipoglucemia, esta no contiene péptido C, en el humano normal la insulina y el péptido C se encuentran en concentraciones equimolares. Los cambios en las concentraciones de péptido C e insulina circulante reflejan la secreción autónoma de las células beta. Con valores de glucosa sérica de 40 mg/100 o menos, la secreción endógena de insulina en personas normales es supri

mida y el péptido C corresponde del 50 al 70 por ciento. Esta supresión no ocurre en pacientes con insulinoma. En caso de haber anticuerpos contra la insulina, estos no afectan la de terminación del péptido C.

F. PRUEBA DE ESTIMULACION CON CALCIO.

Kaplan y colaboradores han demostrado que los insulinomas reaccionan a un aumento de la calcemia descargando el contenido de sus gránulos neurosecretores y, por lo tanto elevando las concentraciones de hormona circulante. Una perfusión endovenosa con gluconato de calcio (5mg/kg/hr) en pacientes con insulinoma produce un incremento en la insulina sérica, proinsulina y péptido C, y una disminución de la glucemia en respuesta a la hipercalcemia. Esta prueba puede ser específica para insulinomas.

PRUEBA DE ESTIMULACION CON CALCIO



G. NIVEL CIRCULANTE DE PROINSULINA.

Todos los pacientes con insulinoma tienen elevadas concentraciones de proinsulina sérica, por lo tanto se ha visto que la relación entre proinsulina e insulina es mayor en los pacientes con insulinoma y marcadamente mayor en los tumores malignos. Kaplan puntualiza que un paciente con concentración sérica baja de insulina durante la hipoglucemia podría diagnosticarse portador de insulinoma solamente en base a una proinsulina mayor del 60 por ciento del total de IRI circulante, es importante comentar que la proinsulina no se incrementa cuando se da insulina exógena.

H. RELACIONES INSULINA-GLUCOSA Y PROINSULINA-INSULINA.

La relación IRI-glucosa es siempre mayor de 1 en los pacientes con insulinoma, el valor normal es de menos de 0.4. Esta relación se debe mostrar en varios exámenes incluyendo el ayuno de 72 hrs y la prueba de estimulación con tolbutamida. La relación proinsulina-insulina es mayor al 20 por ciento en los pacientes con adenomas y mayor del 50 por ciento en pacientes con insulinomas malignos.

VI. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.

La mayoría de los tumores del páncreas que secretan insulina son pequeños (el 40%, aproximadamente tiene un diámetro de 1 cm o menor y el 65% lo tienen de 1.5 cm o menos). Como estos tumores no son de origen ductal, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) rara vez resulta útil. No se pueden ver el 20% y palpar hasta en el 25% de los insulinomas cuando se está explorando el páncreas. Con la combinación de los estudios de imagen, bioquímicos y clínicos es posible clasificar y localizar el 80-90% de todos los tumores endocrinos del páncreas en el preoperatorio.

A. ULTRASONIDO. (USG)

A.1. PREOPERATORIA.

Demuestra tumores pancreáticos hasta de 7 mm de diámetro siendo más factible en los cortes transversales que en los longitudinales, y los tumores más pequeños son más difíciles de localizar. La detección sonográfica de insulinomas en la cola del páncreas es posible sólo en el 30-40%, por ser inaccesible para la tecnología actual; sin embargo en la cabeza se descubren de un 70 a 90 por ciento, en ausencia de gas intestinal.

Los insulinomas son ultrasonográficamente hipocóicos y bien definidos, con bordes lisos e hiperecóticos, deforman pero no invaden estructuras, causan dilatación de los conductos pancreáticos. Se han visto resultados falsos positivos con mayor frecuencia en la ultrasonografía, especialmente en casos de pancreatitis crónica.

A.2. ULTRASONOGRAFIA TRANSOPERATORIA (IOUS)

Tiene una sensibilidad del 84% en la detección de insulinomas solitarios; en combinación con la palpación se localizan hasta el 100%. La sensibilidad de la ultrasonografía transoperatoria es sólo del 36% en la detección de tumores múltiples y pequeños, el procedimiento es útil para la detección quirúrgica de los tumores ocultos en la cabeza del páncreas o para determinar el plano de resección subtotal.

Teóricamente puede descubrir tumores de un diámetro de 1-2 mm, pero en realidad se detectan hasta de un diámetro de 0.5 cm. La ultrasonografía transoperatoria frecuentemente localiza tumores de las células de los islotes no identificados por la palpación es complementaria y proporciona información que sugiere malignidad como invasión al tejido adyacente del páncreas y conducto pancreático, contorno irregular y ecogenicidad heterogénea.

B. TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA (TAC)

Permite localizar tumores pancreáticos tan pequeños como de 7mm, requiere de la inyección en bolos de medio de contraste y cortes secuenciales rápidos en los que se nota un aumento en la densidad (rubor), lo que es característico de este tumor, el procedimiento es más útil cuando el tumor se encuentra en el páncreas distal que cuando es más cefálico, muestra las características de malignidad tales como invasión a estructuras retroperitoneales o metástasis hepáticas, con lo que es posible estimar el grado de reseabilidad. Sin embargo los ni

veles hidroaéreos en el intestino y las grasas, causan artefactos. No hay problemas para localizar tumores mayores de 2 cm. y se diagnostican en general entre el 40 y 90%.

C. ANGIOGRAFIA.

Es la técnica de imagen más utilizada, debido a la mayor vascularidad de los insulinomas. Por medio de la arteriografía se localizan del 84-90% de los insulinomas, dos terceras partes de los tumores al momento de la operación fueron menores de 15 mm y el 20% no fueron palpables, tumores con un diámetro menor de 5 mm no pueden ser visualizados con la arteriografía.

La angiografía puede localizar tumores tan pequeños como 8 mm de diámetro, resultados falsos negativos en más del 20% de los casos y falsos positivos aproximadamente en el 10%.

D. RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN).

La resonancia magnética nuclear puede distinguir los tumores de las células de los islotes, debido a que se identifica el páncreas normal y estructuras retroperitoneales, el intesti no delgado por medio de la intensidad de los tejidos y de las características anatómicas, así como las estructuras vasculares; (blanco) se encuentran las vísceras sólidas y músculo en orden decreciente; (negro) el aire, hueso y las calcificaciones; por lo tanto el parénquima pulmonar y la luz intestinal dan una imagen de menor intensidad (gris oscuro). Los artefactos como el movimiento, los niveles hidroaéreos y las grasas quirúrgicas no interfieren en su imagen, muestra la invasión retroperito-

neal y la pérdida de los planos tisulares, incluyendo a las -
estructuras vasculares, así como la invasión al riñón izquier-
do.

E. MUESTREO VENOSO PORTAL TRANSHEPÁTICO.

Es una técnica invasiva, compleja pero exacta, en algunos centros se localizan hasta el 100 por ciento de los insulino-
mas, incluyendo el 25% que no se palpan al momento de la ope-
ración y con un diámetro menor de 5 mm. Esta técnica localiza
adenomas de un peso menor de 400 mgr, con falsos negativos y
falsos positivos de un 15 por ciento.

Se toman en el transoperatorio muestras de sangre de las
venas que drenan del páncreas (esplénica, mesentérica superior
y porta) y se realiza la determinación de insulina por radio-
inmuno análisis puesto que la concentración de insulina esta
relacionada con el sitio del tumor, la sensibilidad aproximada
del estudio es del 75% y estos tumores se encuentran con un
diámetro aproximado entre 0.5 y 3.5 cm. Sin embargo el trauma
de la disección y el sangrado pueden incrementar la concentra-
ción de insulina y disminuir el pico de la concentración de
insulina.

VII. ANATOMIA PATOLOGICA.

El insulinoma es la causa más frecuente de hipoglucemia orgánica en los adultos y del 75 al 90% son adenomas solitarios con un diámetro que se encuentra entre 1 y 2.5 cm; sin embargo se llegan a encontrar lesiones tan pequeñas como de 5 mm y tan grandes como de 15 cm y de 1,500 gr de peso, el 70% son menores de 15 mm; el 10% son adenomas múltiples y en algunos casos se encuentran hasta 8 diferentes en un mismo páncreas, y el 10% son carcinomas, el 5% con malignidad dudosa "border line". Son tumores ovoides de color oscuro y de consistencia mayor a la del páncreas. La palpación permite su localización si su diámetro excede de 4 mm. La distribución de los insulinomas es igual en todas las regiones del páncreas; el 30% en la cabeza, un 5% en el cuello y proceso uncinado, un 30% en la cola del páncreas, de tal manera que las dos terceras partes de los insulinomas son accesibles a la exploración y extirpación quirúrgica.

Noventa y nueve por ciento de los tumores son intrapancreaticos, los insulinomas ectópicos son raros aproximadamente corresponden a un 2-3%, se localizan en la mucosa duodenal, el hilio esplénico, el ligamento gastrocólico y otros sitios.

Los insulinomas se encuentran asociados al Síndrome de Neoplásia Endocrina Múltiple (MEN) tipo I ó Síndrome de Wermer en el 3 al 10% de los casos, usualmente son múltiples.

El diagnóstico del insulinoma maligno es difícil pero tiene las siguientes características: niveles de proinsulina >40, los benignos 22%; presencia de ciertos marcadores en particu

lar la fracción beta de la gonadotropina corionica humana; tumor de naturaleza multisecretora, además de insulina produce otras hormonas; invasión preoperatoria de nódulos linfáticos, metástasis o tumor grande (6.2 cm); verificación histológica de invasión vascular y capsular; reactividad múltiple a la inmunoquímica e histoquímica (no es un requicito absoluto). Por otro lado el nivel elevado de insulina en las venas subhepáticas no es necesariamente sinónimo con metástasis hepáticas. La mitad de los insulinomas malignos tienen metástasis al tiempo de la cirugía.

Hiperplasia de las Células de los Islotes y Nesidoblastosis.

Nesidoblastosis es una condición de hiperplasia difusa de los islotes y/o formación microadenomatosa, ocurre usualmente en la infancia, con una gran incidencia de daño cerebral por la neuroglucopenia. La hiperplasia se ha descrito en adultos, pero no esta bien documentada y esta no es clara, hay una persistencia de la condición infantil.

VIII. TRATAMIENTO QUIRURGICO.

El tratamiento ideal para los insulinomas es la resección quirúrgica, es curativa en el 90% de los pacientes.

A. CUIDADOS PREOPERATORIOS.

La intervención quirúrgica para el insulinoma no es urgente, se deben controlar los episodios de hipoglucemia lo cual se logra con comidas frecuentes. se deben clarificar la presencia o ausencia de enfermedades asociadas y controlarse. La preparación del paciente puede incluir el tratamiento a corto plazo con diazóxido a dosis inicial de 15 mg (150-450 mg/día), - tres dosis, es preferible no utilizarlo porque dificulta la capacidad para vigilar los cambios de glucemia durante la operación.

Algunos pacientes caen en hipoglucemia con muy pocas horas de ayuno, entonces es necesaria la infusión intravenosa - de dextrosa en agua al 5 ó 10% preoperatoriamente, se continua hasta la operación y durante ella para evitar una hipoglucemia transoperatoria oculta en el paciente anestesiado, la tasa de infusión debe de ser de 12 gr/hr de glucosa, que corresponde a la glucosa que recibe un sujeto joven de 70 kg. El mantenimiento de una glucemia normal permite una inducción y operación seguras. Se debe administrar Cefazolina en el quirófano y continuar por dos días más, todos los medicamentos que alteran - la función exócrina del páncreas se prohíben y los pacientes deben estar bien hidratados el día de la operación. El tubo nasogástrico se coloca al momento de la operación.

B. CONTROL BIOQUIMICO.

Se monitorea en el transoperatorio la glucemia en muestras de sangre periférica para la mejor excisión del insulinoma, por la presencia de una elevación, es independiente a lo radical de la operación, el tiempo de rebote de la glucemia - se prolonga hasta más de 90 min, un descenso en la curva de la glucemia confirma una adecuada excisión. Las variables incluyen la carga de glucosa antes y durante la cirugía, el nivel de analgesia que altera la secreción de catecolaminas, - así como la transfusión de sangre.

a. Niveles de Glucemia Portal Transoperatoria.

Al localizar el tumor la infusión de glucosa se suspende y se toman muestras para medir la glucemia en sangre cada 15 min. Con una resección adecuada se presenta una elevación de la glucemia a más de 125 mg/100 ml. Sin embargo este método no tiene diferencia con la determinación de la glucemia en - sangre periférica.

b. Determinación de los niveles Transoperatorios de Insulina.

Cuando se realiza en muestras de sangre periférica para corroborar una adecuada excisión del tumor (vida media de la insulina de 5 min), con una técnica de radioinmuno análisis los resultados se obtienen en 40 min, es una nueva forma de evaluación de los niveles de insulina como indicador de la excisión radical del insulinoma.

Cuando se realiza el muestreo venoso transoperatorio en

el sistema portal es posible localizar el insulinoma cuando se realiza durante 40 min el análisis de insulina en plasma, se toman las muestras en la vena esplénica después de ocluir la arteria esplénica. Este método permite la identificación y -excisión de uno de cinco adenomas ocultos, se utiliza cuando la palpación transoperatoria para localizar la lesión y cuando los niveles de insulina preoperatoria en el sistema portal -fallaron.

Después de la resección exitosa del insulinoma, es frecuente una hiperglucemia leve, pasajera que puede durar hasta dos o tres semanas, probablemente porque las células insulares necesitan este tiempo para establecer el metabolismo normal de la glucosa, de tal manera se debe medir la glucemia en todos los pacientes después de la operación y establecer la terapéutica insulínica adecuada si se presenta hiperglucemia intensa.

C. ESTRATEGIA QUIRURGICA.

Los objetivos de la operación son: buscar, ubicar y reseccionar todo el tejido hiperfuncionante que a menudo es escaso, se hacen todos los esfuerzos para acelerar la exposición con una incisión adecuada, debido a que una duración y traumatismos -excesivos durante la operación tienden a alterar el equilibrio de los hidratos de carbono-insulina en estos pacientes. Una incisión abdominal alta en la línea media liberando el ombligo y con división del ligamento falciforme es adecuada, pero la mayoría de los pacientes son obesos, una incisión subcostal bilateral del extremo de cada lla costilla y 2-3 cm. por abajo

del reborde costal es más ventajosa.

Durante la exploración preliminar inframesocólica, el borde inferior de la cola del páncreas y el tercio inferior de la cabeza pueden ser palpados y algunos tumores detectarse. El epiplón mayor se levanta y se disecciona del colon transversal para dar un acceso al saco menor.

La cara posterior del estómago se moviliza completamente de la arteria gastroduodenal y del hilio esplénico. El colon transversal se retrae hacia abajo y se pone en tensión el mesocolon que se encuentra pegado a la superficie anterior del páncreas, las pequeñas ramas venosas de los vasos gástricos y cólicos se ligan, permitiendo la movilización más amplia del colon transversal fuera del páncreas.

El ángulo hepático del colon se moviliza hacia abajo para exponer la superficie anterior del duodeno y es movilizado medialmente hasta alcanzar la vena mesentérica superior. De este modo se expone la superficie anterior del páncreas incluyendo el proceso uncinado. Una generosa maniobra de Kocher expone la vena cava y la aorta, para palpar bimanualmente la cabeza del páncreas, se inspecciona la parte posterior del páncreas hasta la vena renal izquierda. El cuerpo y la cola del páncreas se exponen por medio de una doble incisión peritoneal, iniciando en el borde inferior del cuerpo de la glándula y se continúa por el borde de la vena mesentérica inferior al extremo de la cola. El páncreas puede ahora rotarse hacia arriba - del borde superior, así la glándula adrenal izquierda y el hilio renal izquierdo se exponen. El abordaje inframesocólico -

puede usarse para este propocito.

Es ahora posible inspeccionar y calpar todo el páncreas, en el curso de la disección se inspeccionan las áreas de drenaje linfático, incluyendo los nódulos del área retroduodenal y mesentéricos superiores, así como los del pedículo hepático y celiaco.

D. TECNICA EXCISIONAL.

La enucleación del insulinoma tiene riesgos de sangrado y la formación de una fístula, en el postoperatorio, el uso metuculoso de ligaduras, grapas quirúrgicas y diatermia son útiles para evitar estas complicaciones y la inyección transoperatoria de secretina es útil para identificar la filtración de jugo pancreático. La cavidad de la enucleación se abre a la izquierda y se cubre con algun material protector como el tejido azul o etibloc y cuidadosamente drenado.

Si el tumor se localiza en el páncreas distal es preferible la resección, de ser posible con preservación del bazo. La resección pancreática distal se puede realizar si el tumor es grande o si no implica el conducto pancreático.

La enucleación es el procedimiento ideal si el tumor se encuentra en la cabeza del páncreas, es superficial, ha distancia segura del conducto biliar común y el pancreático. En otras circunstancias la pancreatoduodenectomia ocasionalmente está indicada.

La técnica de resección pancreática es fácil, la pancreatoyeyunostomía es difícil debido a que el diámetro del conduc

to pancreático es normal, el páncreas es blando y retiene pobremente las suturas. Se protege la pancreatoyeyuno anastomosis con la intubación del conducto pancreático a través de la anastomosis y un drenaje por la pared abdominal. El riesgo de la formación de una fístula pancreática justifica la prudencia de drenar el sitio de la enucleación.

La pancreatectomía total y subtotal (85%) no se utiliza en presencia de tumor único.

E. RESECCION PANCREATICA A CIEGAS.

Está indicada cuando no se ha localizado el insulinoma preoperatoriamente, pero (a) es certero el diagnóstico bioquímico y (b) se descartó la presencia de un insulinoma ectópico, o (c) el diazóxido no controla los síntomas en el preoperatorio. La pancreatectomía distal del 85% se prefiere a la operación de Whipple (pancreatoyeyuno anastomosis) debido a las complicaciones que se presentan, así como su mortalidad.

F. INSULINOMA MALIGNO.

Si no hay metástasis hepáticas a la palpación o con la ultrasonografía, el tratamiento del insulinoma maligno es igual que para un carcinoma pancreático y consiste en hemipancreatectomía derecha o izquierda con excisión de los nódulos linfáticos peripancreáticos. Si se encuentran metástasis hepáticas (ocasionalmente quísticas) la excisión primaria del tumor está indicada con ciertos límites, se puede realizar lobectomía hepática izquierda al tiempo de la excisión pancreática; para

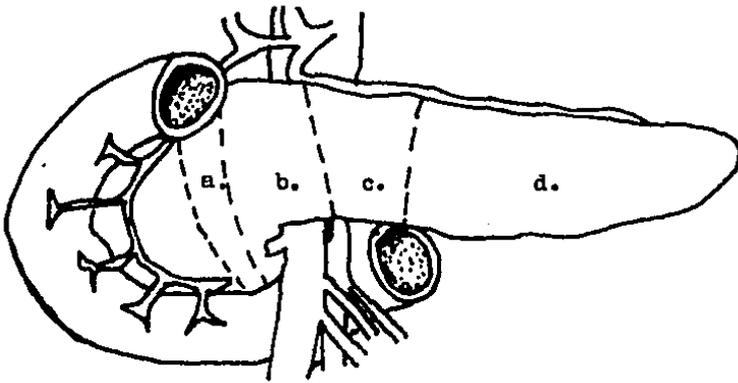
las metástasis del lóbulo derecho del hígado excisión local o -muy raramente- se puede intentar segmentectomía. Las metástasis hepáticas es frecuente que sean de crecimiento lento y la resección hepática mayor aumenta significativamente la mortalidad y no es aconsejable, debe de intentarse entonces la quimioterapia. La ligadura de la arteria hepática no se recomienda para el manejo.

Si no hay respuesta favorable a la quimioterapia sistémica en el postoperatorio (estreptozotocina) la exploración quirúrgica de la resección de la tumoración y metástasis y se coloca un catéter en la arteria gastroduodenal para quimioterapia regional mediante una bomba subcutánea o un reservorio. Se encuentra remisión del tumor en un 50% y en el 20% remisión completa con la Estreptozotocina. Cuando las metástasis no se pueden resear, puede realizarse la resección de la tumoración y quimioterapia sistémica para el control temprano de los síntomas.

Cuando la exploración pancreática en el Síndrome de MEN revela un insulinoma solitario, se realiza la enucleación, en caso de ser múltiple se realiza pancreatectomía subtotal (85%) ambos con determinación de los niveles de insulina en el transoperatorio en el sistema porta, para corroborar su resección.

En una glándula pancreática envuelta totalmente o con nesidoblastosis la pancreatectomía total no se indica, se realiza excisión selectiva de las lesiones mayores y lo lleva a una remisión por muchos años. Si persiste la sintomatología en el postoperatorio el diazóxido frecuentemente los controla.

P A N C R E A S



- a. PANCREATECTOMIA DEL 95%.
- b. PANCREATECTOMIA DEL 85%.
- c. PROCEDIMIENTO DE WHIPPLE.
- d. PANCREATECTOMIA DISTAL.

G. COMPLICACIONES.

En una revisión de 1970 de 1020 casos se encontró una ta sa de mortalidad del 12%, el 7% corresponde a la primera ope- ración y el 17% a la reoperación. La pancreatitis aguda es la causa más frecuente y se presenta en el 37% de las defunciones, el 23% corresponde a la peritonitis y complicaciones pulmona- res en el 14%. La incidencia de fístula en el 12% después de la enucleación y en el 4% después de la pancreatctomía distal, el Pseudoquiste se presentó en el 6.5% de los casos, pancreati- tis aguda en el 12% después de pancreatctomía y en el 1% des- pués de la enucleación. La pancreatctomía distal se complica con abscesos en el 7% de los casos y la tasa de complicaciones de la operación de Whipple de un 40% donde se incluyen la pan- creatitis, Pseudoquiste, fístula y úlcera péptica.

IX. PRONOSTICO Y MANEJO DE LA RECURRENCIA DE LOS SINTOMAS.

A. INSULINOMA BENIGNO.

Presenta una mortalidad del 12%, con una tasa de curación bioquímica y clínica del 63%, en el 15% hay persistencia o reaparición de la hipoglucemia (laparotomía negativa o resección pancreática a ciegas) y en el 10% diabetes postoperatoria (pancreatectomía total o subtotal, sepsis postoperatoria).

B. INSULINOMA MALIGNO.

La producción de insulina por la tumoración se trata con terapia antihormonal y/o terapia antitumor cuando no se tiene curación quirúrgica. El diazóxido (Proglycem) se utiliza: en el manejo preoperatorio durante la localización del tumor, - cuando está contraindicada la cirugía o cuando falla, y cuando hay hiperinsulinemia por metástasis hepáticas. Tiene la habilidad de inducir hiperglucemia por su acción en el páncreas y - la médula adrenal, inhibe directamente la liberación de insulina por las células beta del páncreas, el mecanismo es la - estimulación de los receptores alfa adrenérgicos con inhibición de la fosfodiesterasa del AMP cíclico. Los efectos tardíos de las grandes cantidades de AMP cíclico desvían la glucogenólisis. la dosis varía de 150 a 450 mg/día (promedio 400 mg/día) y una duración promedio de 10 meses (3 semanas a 11 años). Los efectos secundarios son: hirsutismo en el 56%, edema maleolar en el 50%, ganancia de peso en el 38% y náuseas en el 11%.

El Inderal, la clorpromacina y la hidrocortizona disminuyen la relación de insulina y ésta última provoca el Síndrome de Cushing por su administración prolongada.

La Estreptozotocina es la droga antitumor más importante, es un antibiótico de amplio espectro que causa destrucción selectiva de las células beta del páncreas, a dosis intravenosas de 0.5-2 g m² de Superficie Corporal, provoca reducción de la masa tumoral en el 50% de los casos y remisión completa en el 20%. A pesar de la respuesta bioquímica en el 25% de los pacientes no hay prolongación significativa de la supervivencia. Es tóxica al riñón, hígado y médula ósea. La toxicidad tubular renal es la más seria complicación y limita la cantidad que se puede administrar, se debe de monitorear diariamente la pérdida urinaria de proteínas. Se ha utilizado en combinación con 5-Flouracil ambos intravenosos, una tasa de respuesta del 63% y respuesta completa en el 33% de los pacientes con carcinoma avanzado de las células de los islotes. La mitramicina causa una disminución de los niveles plasmáticos de insulina después de pequeñas dosis (1 mg dosis). Inhibe la síntesis de RNA, rebierte la hipoglucemia temporalmente y reduce los niveles séricos de proinsulina en el insulinoma metastásico.

La adriamicina se ha utilizado ocasionalmente, reduce los niveles de insulina con remisiones de 5 a 7 semanas, cardiotoxicidad y causa depresión de la médula ósea. Se ha utilizado la L-asparaginasa sola o en combinación con dexorubicina, así como los análogos de somatostatina.

Estudios clínicos han demostrado que la infusión de somatostatina inhibe la secreción de insulina en pacientes con insulinoma o nesidoblastosis, sin embargo su uso es limitado por sus numerosos efectos biológicos y su corta vida media en

el plasma de 2 a 3 minutos. Se ha desarrollado un análogo de somatostatina selectivo de acción prolongada SMS-995, que puede ser administrado subcutáneamente, es efectivo para prevenir hipoglucemia en pacientes con insulinomas benignos y malignos.

El DTIC (Dimetiltrianzeno imidazole carbozamida (dacarbazine)) se ha demostrado en varios reportes su eficacia en carcinomas malignos de las células de los islotes, el mecanismo de acción es un agente antitumor no bien conocido pero probablemente incluye una acción de alquilación e inhibición de la síntesis de DNA, retornan a su estado físico normal y con una excelente calidad de vida por el período que dura la respuesta al DTIC.

La tasa de recurrencia del 63% después de un intervalo de 2.8 años en promedio. El tiempo medio de supervivencia es de 1.9 meses después de la recurrencia del tumor, con un promedio de 11 meses después de la biopsia y 4 años después de la resección paliativa.

C. REOPERACION.

En algunas clínicas se prefiere una segunda cirugía 1 ó 2 años después de la primera operación, la necesidad de esta revisión quirúrgica depende de numerosos factores: la experiencia del cirujano en la primera operación; si se realizó resección pancreática a ciegas; y en particular cuando los síntomas no mejoran con la terapia a base de diazóxido. De tal manera se deben de utilizar todos los recursos para localizar el tumor y verificar su adecuada resección.

X. INSULINOMA PANCREATICO, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.

A. OBJETIVO.

El objetivo del trabajo es informar la experiencia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con Insulinoma Pancreático.

B. MATERIAL Y METODOS.

Del 1o de junio de 1979 al 31 de junio de 1988 se manejaron siete pacientes con diagnóstico clínico y confirmación quirúrgica e histopatológica de Insulinoma Pancreático a continuación se describe la edad, sexo, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento llevado a cabo en dichos pacientes.

Fuéron cinco mujeres y dos hombres con edades variables entre 20 y 47 años con una media de 30.7 años.

El cuadro clínico tuvo una duración de uno a 36 meses - con un promedio de 18.4; seis cursaron con cefalea, visión borrosa, ansiedad, sensación de hambre, confusión mental, estu por y grados variables de coma, todos estos síntomas atribuibles a la neuroglucopenia, uno de los enfermos cursó con alteraciones de la conducta y crisis convulsivas sugestivas de lesión en el lóbulo temporal, fué este paciente el que presentó el cuadro clínico de más larga duración debido a que se consideró inicialmente como crisis convulsivas originadas en el lóbulo temporal e incluso se llegó a sospechar la presencia de una tumoración cerebral; sin embargo, al descubrir la presencia de hipoglucemia se llevo a cabo los estudios tendientes a corroborar la presencia de hiperinsulinismo endógeno. Todos -

los pacientes manifestaron datos de hiperactividad adrenérgica como son sudoración, temblor, palidez y palpitaciones.

La mayoría de los pacientes (86%) presentaron los tres componentes de la triada de Whipple en base a lo cual se sostuvo la sospecha para iniciar los estudios que demostraron el incremento de la actividad de insulina en el suero. La totalidad de ellos presentaron glucosa plasmática disminuida en ayunas, aumento de los niveles de Insulina inmunorreactiva y la prueba de ayuno prolongado fué positiva, logrando permanecer durante ésta prueba entre 90 minutos y ocho horas momento en el cual hubo necesidad de suspenderla ante la necesidad de iniciar tratamiento con soluciones glucosadas dada la severidad de los síntomas.

La Relación Insulina/Glucosa se encontró por arriba de uno tanto en las cifras basales como en la prueba de ayuno prolongado. Solamente en uno de los pacientes se midieron los niveles plasmáticos de péptido C y pudo apreciarse su incremento en cantidades molares equivalentes a la insulina inmunorreactiva correspondiente.

En un paciente en el cual quiso corroborarse plenamente la sobreactividad insulínica se efectuó una prueba con estimulación con calcio en la cual se apreció un incremento desproporcionado de la liberación de insulina aún en cifras de glucemia muy bajas en relación a la pérdida del mecanismo homeostático que frena la liberación de insulina endógena y lo que en forma indirecta habla del carácter autónomo de la liberación de insulina en estos casos.

Entre los auxiliares para establecer el diagnóstico en seis pacientes se efectuó angiografía selectiva en la cual pudo apreciarse en la fase venosa tardía el "manchado" tumoral condicionado por la hipervascularidad del mismo, en tres de cuatro a quienes se les efectuó Tomografía axial computada pudo detectarse un adenoma pancreático el cual incrementó su densidad tomográfica cuando se perfundió medio de contraste intravenoso en "bolo".

C. LOCALIZACION.

En todos los enfermos se encontró un sólo adenoma, en tres la localización fué en la cola, en dos en el cuerpo del páncreas, en uno se halló en el cuello pancreático y en otro mas éste se localizó en la cabeza.

En cinco pacientes el insulinooma fué benigno y en dos el insulinooma fué maligno.

El manejo quirúrgico consistió en Pancreatectomía distal en 4 de aquellos en quienes los insulinomas se localizaron en cuerpo y cola, cabe mencionar que otro de estos pacientes en quien el tumor se encontraba localizado en el cuerpo fué maligno y presentaba metástasis hepática y solamente se le tomó biopsia hepática para establecer el diagnóstico.

En el paciente con localización del adenoma en cuello, no fué posible establecer de primera instancia su localización por lo que se efectuó una pancreatectomía segmentaria y en uno de los segmentos enviados a estudio histopatológico pudo encontrarse el adenoma. Se efectuó un procedimiento de Enucleación del tumor en un paciente en quien el tumor estaba en la

cabeza del páncreas.

D. MORBIMORTALIDAD.

Un paciente presentó complicaciones postoperatorias, correspondió a uno a quien se le practicó pancreatctomía distal, - evolucionó con hemorragia siendo intervenido en el postoperatorio inmediato y fué necesario drenarle un absceso residual subfrénico al décimo día después de esta última intervención.

Hubo una sola muerte en el postoperatorio, y ocurrió en una paciente obesa en quien no fué posible mantener bajo control la hipoglucemia tan severa con que cursaba con el tratamiento establecido a base de diazoxido y después de haber sido sometida a pancreatctomía distal presentó tromboembolía pulmonar al octavo día de postoperatorio pese a encontrarse bajo terapia con heparina y antiagregantes plaquetarios, durante el tiempo que sobrevivió no presentó recurrencia de la hipoglucemia y las cifras de insulina inmunorreactiva regresaron a lo normal, incluyendo la proporción insulina/glucosa.

En dos pacientes el insulinooma fué maligno, el primero - de ellos descubierto desde la intervención quirúrgica inicial, fué manejado con estreptozotocina durante dos meses y medio y falleció con datos de actividad tumoral y enfermedad no controlada.. Otro paciente a quien había sido sometido a pancreatctomía distal y en quien sus síntomas se controlaron plenamente, pudo comprobarse la normalización de sus cifras de glucemia e insulina inmunorreactiva dentro de los 6 meses siguientes, - tiempo en el que permaneció asintomático, manifestó recurrencia de los síntomas, por lo que nuevamente fué sometido a pro

tolco de estudio y se estableció una liberación exagerada de insulina y mediante ultrasonido de hígado se apreció la presencia de metástasis por lo que nuevamente fué intervenido quirúrgicamente corroborando incluso por biopsia ausencia de actividad tumoral en el borde de resección pancreática previa aunque sí se detectaron las metástasis hepáticas. Este último paciente aún sobrevive y está bajo tratamiento a base de Estreptozotocina y análogos de somatostatina con lo que se ha podido controlar la actividad tumoral.

El seguimiento de los pacientes que sobreviven (cuatro) a sido de siete a 92 meses con un promedio de 39.5 meses en los cuales no ha habido recurrencia de los síntomas.

El informe histopatológico ha sido la presencia de un sólo adenoma de 2 a 4.5 cm en cada uno de los benignos y en el paciente que presentó recurrencia de los síntomas el primer informe de anatomía patológica llamó poderosamente la atención ante la presencia de invasión vascular (venosa), sin embargo tanto en el transoperatorio como en los estudios de Tomografía Computada tomadas en la primera ocasión no se detectaron implantes metastásicos en el hígado por lo que seguramente estos crecieron en esos seis meses que permaneció asintomático produciendo cantidades importantes (1000 picogramos) de insulina posterior a este lapso de tiempo.

En el primer paciente diagnosticado como insulinoma maligno como el detectado posteriormente el informe histopatológico se fundamentó exclusivamente en el hecho de que sólo puede establecerse dicho diagnóstico ante la presencia de metástasis.

INSULINOMA PANCREATICO

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.R. I.M.S.S.

1979 - 1989

PACIENTES	3 HOMBRES	5 MUJERES
EDADES	20 A 47 AÑOS	\bar{X} =30.7 AÑOS
DURACION DEL CUADRO CLINICO	1 A 36 MESES	\bar{X} =18.4 MESES

INSULINOMA PANCREATICO
CUADRO CLINICO

SINTOMAS	No PACIENTES	%
NEUROGLUCOPENIA		
- CEFALEA	6	86
- VISION BORROSA		
- ANSIEDAD		
- SENSACION DE HAMBRE		
- CONFUSION MENTAL		
- ESTUPOR		
- COMA		
[CONDUCTA INADECUADA Y CONVULSIONES]	1	14
HIPERACTIVIDAD ADRENERGICA		
- SUDORACION, TEMBLOR, PALIDEZ Y PALPITACIONES	7	100

INSULINOMA PANCREATICO
DIAGNOSTICO

ASPECTO	No PACIENTES	%
CUADRO CLINICO (TRIADA DE WHIPPLE)	6/7	86
GLUCOSA PLASMATICA DISMINUIDA	7/7	100
INSULINA INMUNOREACTIVA AUMENTADA		
PRUEBA DE AYUNO PROLONGADO		
RELACION INSULINA/GLUCOSA		
PEPTIDO C AUMENTADO	1/1	100
PRUEBA DE ESTIMULACION CON CALCIO	1/1	100
ANGIOGRAFIA SELECTIVA	6/7	86
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA	3/4	75

INSULINOMA PANCREATICO
MANEJO QUIRURGICO

LOCALIZACION	No PACIENTES	PROCEDIMIENTO QUIRURGICO
COLA	3	PANCREATECTOMIA DISTAL
CUERPO	2	PANCREATECTOMIA DISTAL (1) LAPAROTOMIA EXPLORADORA (1)*
CUELLO	1	PANCREATECTOMIA SEGMENTARIA
CABEZA	1	ENUCLEACION
* INSULINOMA MALIGNO		

E. DISCUSION.

Los insulinosomas son tumores funcionantes que se originan en las células Beta de los Islotes de Langerhans del páncreas, secretan en forma intermitente cantidades excesivas de insulina, inducen crisis severas de hipoglucemia con síntomas neuro-psiquiátricos y respuesta simpaticoadrenérgica que desaparecen con la administración oral o endovenosa de glucosa. El diagnóstico oportuno del hiperinsulinismo y la localización angiográfica del tumor permiten un manejo quirúrgico adecuado y desaparición total de la sintomatología.

En nuestros pacientes podemos observar que la mayoría de ellos cursaron con los datos clínicos (triada de Whipple) que permite sospechar el diagnóstico de insulinoma sin embargo es importante tener presente aquellos casos en los cuales estos síntomas no son bien claros y debido a la neuroglucopénia un reducido número de estos pacientes presentan un cuadro clínico abigarrado con manifestaciones neuropsiquiátricas que pueden confundirse con otros padecimientos como tumores cerebrales o enfermedades convulsivas (epilepsia) o ingesta de drogas o medicamentos tóxicos. Es fundamental excluir otros cuadros que cursan con hipoglucemia pero que no cursan con hiperinsulinismo endógeno como son aquellas entidades en las cuales hay un exceso de la utilización de la glucosa como ocurre en la hipoglucemia posprandial del paciente obeso o a la presencia de tumores hepáticos o retroperitoneales en los cuales dado el metabolismo tan intenso hay una mayor utilización de la glucosa por la excesiva demanda.

Indudablemente que la determinación de insulina inmuno-
rreactiva en suero así como las pruebas funcionales para corra-
borar la liberación autónoma de insulina por el tumor son im-
prescindibles para fundamentar el diagnóstico, a pesar de ello
los estudios de imagen como son la Tomografía computada y el
ultrasonido pueden ser útiles pero no permiten efectuar la lo-
calización de los tumores en el 100% de los casos de manera -
que en la mayoría de estos pacientes en quienes no se detecta
el adenoma y existen fundamentos para sospechar su presencia
debe tomarse una angiografía selectiva con imágenes magnifica-
das y técnica de substracción con lo cual es posible localizar
tumores tan pequeños de 1.5 cm.. Cuando aún así no se tiene -
precisado el sitio de localización, se recomienda la cateteri-
zación transhepática de vasos portales, esplénicos con toma -
de muestras para insulina, péptido C, proinsulina y mediante
la regionalización anatómica buscar durante la intervención -
lesiones no visualizadas previamente. Finalmente el Ultrasoni-
do transoperatorio permite no sólo la localización de tumores
pequeños sino su relación con estructuras como conducto pan-
creático, colédoco o los vasos sanguíneos de manera que puedan
researse sin lesionar dichas estructuras.

Como puede apreciarse la resección pancreática distal o
la enucleación tratándose de un sólo adenoma es suficiente pa-
ra tratar satisfactoriamente a los pacientes con insulinoma.
En los casos con insulinoma maligno el pronóstico dependerá -
del grado de invasión a estructuras vecinas o metástasis a -
distancia; sin embargo la utilización de quimioterapia a base

de Estreptozotocina, o análogos de somatostatina permite el control satisfactorio de la enfermedad, desafortunadamente la sobrevida de los pacientes a 2 años es sólo del 35%.

F. CONCLUSIONES:

- 1.- El insulinoma Pancreático es un Tumor funcionante del páncreas de presentación rara (menos de un caso por año en nuestra experiencia).
- 2.- En la mayoría de los casos afecta a personas jóvenes (20 a 40 años).
- 3.- La mayoría son Benignos (85%) y solamente el 15% son malignos.
- 4.- El Cuadro clínico (triada de Whipple) y la comprobación de la hiperactividad plasmática de insulina permiten establecer el diagnóstico en cerca del 100% de los casos.
- 5.- La tomografía axial computada y la Arteriografía selectiva son útiles para establecer la localización de los adenomas pancreáticos en el 90% de los casos.
- 6.- La resección quirúrgica del tejido involucrado (adenoma, hiperplasia) en la sobreproducción de insulina permite el control total de los síntomas.

B I B L I O G R A F I A

1. BROOKS R.: Surgery of the Pancreas. W.B. Saunders Company 1983, Washington USA, 348-65.
2. ANGELINI L.: The Ultrasonic Detection of Insulinomas During Surgical Exploration of the Pancreas. World J Surg 1987; 11: 642-7.
3. PROYE C.: SURGICAL STRATEGY IN INSULINOMA OF ADULTS. Acta Chir Scand 1987; 153:481-91.
4. SARDI A.: Insulinoma and Gastrinoma in Wermer's Disease (MEN I). Arch Surg 1987; 122:835-6.
5. MAINGOT.: Operaciones Abdominales. TONO II Editorial Panamericana 8a Edición, Buenos Aires Argentina 1988:2074-85.
6. KAPLAN E.: Diagnóstico y Tratamiento de trastornos hipoglucémicos. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica 1987; 4 : 417-32.
7. HARRINGTON M.: A PROSPECTIVE SURVEY FOR INSULINOMAS IN A NEUROLOGI DEPARTMENT. LANCET 1983; 149-1: 1094-5
8. LANE R.: Operative Ultrasonic Features of Insulinomas. Am J Surg 1982; 144:585-7.
9. KLOTTER H.: The Use of Intraoperative Sonography in Endocrine Tumors of the Pancreas. World J Surg 1987; 11: 635-41.
10. SIGEL B.: The Role of Imaging Ultrasound During Pancreatic Surgery. Ann Surg 1984; 200:486-93.
11. SIGEL B.: LOCALIZATION OF INSULINOMAS OF THE PANCREAS AT OPERATION BY REAL-TIME ULTRASOUND SCANNING. Surg Gynecol

Obstet 1983; 156:145-47.

12. NORTON J.: Intraoperative Ultrasonographic Localization of Islet Cell Tumors. *Ann Surg* 1988; 207:160-68.
13. GUNTHER R.: Islet-Cell Tumors: Detection of Small Lesions with Computed Tomography and Ultrasound. *Radiology* 1983; 148:485-88.
14. GALIBER A.: Localization of Pancreatic Insulinoma: Comparison of Pre- and Intraoperative US with CT and Angiography. *Radiology* 1988;405-8.
15. STARK D.: Computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging of pancreatic islet cell tumors. *Surgery* 1983; 94:1024-7.
16. GUTIERREZ S.: Fisiopatología Quirúrgica del Aparato Digestivo. Editorial Manual Moderno. 1a. Edición México D.F. 1988: 334-8.
17. KENNEDY T.: The Management of the Hypoglycemic Patient *World J Surg* 1982; 6:718-24.
18. KATZ L.: PREOPERATIVE LOCALIZATION AND INTRAOPERATIVE GLUCOSE MONITORING IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PANCREATIC INSULINOMA. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163:509-12.
19. LENNQVIST S.: INSULINOMA OF THE PANCREATIC HEAD RESULTS FROM TWO SURGICAL STRATEGIES. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 217-21.
20. MCGEE G.: Defective Glucose Utilization in the Patients with Functioning B-Cell Tumors Persists after Tumor Excision *Ann Surg* 1987; 206:449-51.
21. GOODE P.: Diazoxide in the Management of Patients with